

LEK. SIROV.	God. XXVIII	Broj 28	Str. 29 – 40	Beograd 2008.
LEK. SIROV.	Vol. XXVIII	No. 28	PP. 29 – 40	Belgrade 2008.

Pregledni rad – Review Paper

UDC: 615.322.015.6

JEDINJENJA PRIRODNOG POREKLA KOJA STVARAJU ZAVISNOST: NARKOMANIJA

Zorica Vujić

Institut za farmaceutsku hemiju, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd

IZVOD

Pojam zavisnosti se pominje u različitim kontekstima i nije ograničen samo na zloupotrebu lekova već i na aktivnosti koje karakteriše gubitak samokontrole i kontinuirano uzimanje raznih sredstava zavisnosti. Neki istraživači razlikuju dve vrste zavisnosti: jednu, koja nastaje korišćenjem sredstava zavisnosti (alkohol, lekovi, pušenje) i drugu, koju karakteriše rizično ponašanje (kockanje, zavisnost od hrane, šoping, seksualna zavisnost). Poznato je da su mnogi zavisnici uživaoci više sredstava zavisnosti istovremeno. Sredstva koja izazivaju zavisnost koriste osobe u stanju stresa, u želji da takvo stanje lakše prevazidju. Tako će osobe koje probleme rešavaju konfrontacijom posegnuti za stimulansima dok će se osobe sklone «povlačenju» okrenuti ka depresorima. Ljudi koji stres prevazilaze imaginacijom i fantazijom preferiraju halucinogena jedinjenja. Ova veza između ponašanja i određenih lekova je biohemijski determinisana. Biološki mehanizam nastanka zavisnosti definisao je Milkman: „zavisnost jer samoindukovana promena u neurotransmisiji koja rezultira problematičnim socijalnim ponašanjem“. Ova definicija istovremeno obuhvata fiziološki, biohemijski i socijalni aspekt procesa nastanka zavisnosti. Neurotransmisija je osnova biohemijske aktivnosti. Male molekule, neurotransmiteri, oslobadaju se iz presinaptičkog neurona u sinaptičku pukotinu. Nakon oslobađanja neurotransmiteri bivaju izloženi delovanju enzima ili se vezuju za receptore na postsinaptičkoj membrani i aktiviraju enzim adenilat ciklazu. Ovaj enzim konvertuje adenzin trifosfat (ATP) u ciklični adenzin monofosfat (cAMP). cAMP povećava osetljivost membrane i omogućava dalju neurotransmisiju. Prema sposobnosti da menjaju brzinu neurotransmisije sva jedinjenja se mogu podeliti na: stimulanse (lekovi koji povećavaju biohemijsku aktivnost: amfetamini, metamfetamini, kokain, nikotin), depresore (alkohol, heroin, morfin, kanabis, barbiturati) i halucinogene (grupa psihoaktivnih jedinjenja koja izaziva vidne i slušne halucinacije). Kada se neurotransmisija jednom promeni, CNS nastoji da uspostavi stanje koje je postojalo pre unošenja sredstva zavisnosti. Uspostavljanjem prvobitne brzine neurotransmisije razvija se tolerancija prema unetom jedinjenju. Postoje dve vrste tolerancije: metabolička i

ćelijska. Metabolička tolerancija se manifestuje kao povećani metabolizam unetih jedinjenja dok ćelijska nastaje kao posledica smanjene osetljivosti receptora. I jedna i druga vrsta tolerancije predstavljaju primer biohemijske regulacije homeostaze na ćelijskom nivou. Fizička zavisnost je fiziološko i biohemijsko prilagođavanje na sredstva zavisnosti; zavisnik izgleda «normalno» dok je pod dejstvom unetih supstanci. Fizička zavisnost je, po definiciji, praćena određenim stepenom tolerancije. Prestankom uzimanja sredstava zavisnosti, kod fizički zavisnih osoba, javlja se apstinencijalni sindrom. Apstinencijalni sindrom prate biološki efekti suprotni od farmakološkog delovanja samog leka tj. dolazi do demaskiranja patofiziologije koje je praćeno «čudnim» ponašanjem. Ponovnim uzimanjem efektivne koncentracije sredstva koje izaziva zavisnost prestaju simptomi.

KLjučne reči: zavisnost, neurotransmisija, tolerancija, fizička zavisnost, apstinencijalni sindrom

UVOD

Zavisnost je kulturološki fenomen prisutan od početka civilizacije. Bolesti zavisnosti nastaju zloupotrebom psihoaktivnih supstanci i zahvataju sve uzraste ljudske populacije. Najčešći uzrok uzimanja psihoaktivnih supstanci je neznanje ili radoznalost, mladi najčešće misle "šta može da mi se desi ako samo probam!". Sve veće zadovoljstvo uzimanja psihoaktivnih supstanci (*droge*) dovodi do oštećenja mozga, smanjenog osećaja odgovornosti i krivice, poremećaja zaključivanja i percepcije i vodi u trajnu zavisnost.

Sama reč *droga* u stručnoj upotrebi je neadekvatna - *droga* je osušena biljka ili neki deo biljke koji se koristi u farmaceutske svrhe. Uzimajući u obzir navedenu definiciju, samo bi lišće marihuane i duvana odgovaralo takvom objašnjenju reči *droga*, ali ne i većina drugih. Zato se preporučuje korišćenje opšteg naziva *sredstva zavisnosti* koji podrazumeva i alkohol i duvan i čitav niz drugih sredstava od kojih su mnoga nelegalna.

Šta je zavisnost?

Zavisnost je duševno, a ponekad i fizičko stanje koje karakteriše potreba za povremenim ili redovnim uzimanjem sredstava zavisnosti u nameri da se doživi njegov efekat na duševne procese ili izbegne neprijatnost zbog odsustva takvih sredstava. Postoje brojne definicije zavisnosti. Jednu od definicija koja daje biohemijski aspekt nastanka zavisnosti postavio je Milkman (1983): *zavisnost je samoindukovana promena u neurotransmisiji koja dovodi do problema u socijalnom ponašanju*. Ova definicija obuhvata fiziološki, biohemijski i socijalni aspekt procesa zavisnosti.

Dakle, osnova nastanka zavisnosti je, prema pomenutoj definiciji-samoindukovana promena u neurotransmisiji, tj. promena u brzini neurotransmisije. Što je proces transmisije u CNS intenzivniji to je osećanje koje karakteriše pojačana aktivnost i uzbuđenje izraženije. Energične i hiperaktivne osobe će zato posegnuti za sredstvima zavisnosti koji deluju kao stimulansi (npr. amfetamin) dok će osobe sklonije tzv. stanju meditacije uzeti depresore (npr. barbiturate). Kada se brzina neurotransmisije jednom promeni, u CNS se pokreću mehanizmi koji imaju za cilj uspostavljanje prvobitne brzine transmisije-brzina koja je

postojala pre uzimanja sredstava zavisnosti. Uspostavljanjem prvobitne brzine neurotransmisije javlja se **tolerancija** tj. osoba mora uzimati sve veće doze da bi se postigao isti efekat zadovoljstva.

Neurohemijski mehanizam nastanka tolerancije vezuje se za ciklični adenozin-monofosfat (cAMP). U toku prenosa nervnog impulsa, vezivanje neurotransmitera za receptore na postsinaptičkoj membrani aktivira enzim adenilat-ciklaza koji konvertuje adenozin-trifosfat (ATP) u cAMP čime se povećava osetljivost membrane i nastavlja transmisija. Egzogeno uneta jedinjenja mogu na različite načine da učestvuju u procesu neurotransmisije. Uzimanje sredstava zavisnosti kod kojih se javlja tolerancija povećava stvaranje cAMP što posledično dovodi do smanjenja količine enzima adenilat-ciklaze. Smanjena količina enzima adenilat-ciklaze dovodi do smanjenog stvaranja cAMP zbog čega su potrebne veće doze da bi se postigli isti efekti. Količina cAMP u organizmu zavisnika se održava uzimanjem sve većih doza ali zato prestanak uzimanja sredstava zavisnosti dovodi do naglog smanjenja količine cAMP i pojave simptoma apstinencijalne krize.

Postoje **dve vrste tolerancije**: metabolička i ćelijska (celularna). I jedna i druga vrste tolerancije predstavljaju primer biohemijske regulacije homeostaze na ćelijskom nivou. Metabolička tolerancija nastaje kao posledica povećanog metabolizma unetog jedinjenja dok celularna nastaje zbog smanjene osetljivosti ćelije/receptora (desenzitizacije). Celularna tolerancije može biti specifična (prema jednom jedinjenju) ili ukrštena (prema grupi nesrodnih jedinjenja).

Osoba može biti zavisna o jednom ili o više sredstava zavisnosti. Zavisnost može biti:

➤ Psihička - stanje u kojem droga izaziva osećaj zadovoljstva i psihološki poriv koji nameće periodično ili kontinuirano uzimanje kako bi se izazvalo zadovoljstvo. Psihički zavisna osoba menja svoje ponašanje, navike, hobi, nema koncentraciju, pokazuje znake nervoze, iritacije, sklona je laganju i kradji, zaboravna je itd. Psihička zavisnost je karakteristična za kokain, halucinogene (LSD), amfetamine i ekstazi.

➤ Fizička - stanje koje karakteriše fiziološka i biohemijska adaptacija na sredstva zavisnosti. Fizičku zavisnost prate promene u spavanju (insomnia), tremor, nauzea, aritmija, ataksia, gubitak ili dobijanje u težini.

Fizička zavisnost je, po definiciji, praćena određenim stepenom tolerancije i predstavlja, kao i tolerancija, posledicu a ne uzrok zavisnosti. Prestanak uzimanja sredstava zavisnosti karakterišu biološki efekti suprotni od farmakološkog delovanja unetog jedinjenja, dolazi do „demaskiranja” patofiziologije koja je praćena „čudnim” ponašanjem tj. do **apstinencijalne krize**. Čak i posle prvog uzimanja droge nastaje fizička zavisnost u maloj meri. Fizička zavisnost je karakteristična za heroin, alkohol i duvan.

Iako se psihička zavisnost smatra blažim i manje opasnim oblikom zavisnosti treba znati da su i jedan i drugi tip zavisnosti izuzetno jaki i često sprečavaju želju zavisnika da se "skine" sa nekog sredstva zavisnosti.

Sredstva koja izazivaju zavisnost mogu se, prema mehanizmu delovanja, podeliti na:

- **Psihodepresore**: prirodni (opijum, morfin, kodein), polusintetski (heroin), sintetski (metadon, sedativi, hipnotici, antiepileptici, alkohol, lekovi, benzin, aceton i druge ako isparljive tečnosti).
- **Psihostimulanse**: prirodni (kokain, kofein, nikotin), sintetski (amfetamin, metamfetamin, ekstazi (3,4-metilendioksi-metamfetamin-MDMA; 3,4-metilendioksi-N-etilamfetamin-MDEA; 3,4-metilendioksi amfetamin-MDA; N-metil-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-

butanamin-MBDB; 4-bromo-2,5-dimetoksi phen etilamin-BDMPEA; 2,5-dimetoksi-4-bromoamfetamin-DOB.

- **Halucinogeni:** prirodni (meskalin, psilocibin), sintetski (LSD, 2,5-dimetoksi-4-metilamfetamin-DOM, dietiltriptamin-DET, dimetiltriptamin-DMT).
- **Sredstva zavisnosti mešovitog delovanja:** kanabis (marihuana i hašiš)

Mehanizam delovanja

Psihodelosori su jedinjenja koja smanjuju brzinu transmisije (npr. barbiturati) tj. deluju tako što smanjuju oslobađanje neurotransmitera ili oslobađaju endorfine i enkefaline u organizmu (vezivanjem endorfina za presinaptičke receptore smanjuje se oslobađanje neurotransmitera). Psihostimulansi (npr. kokain) sprečavaju degradaciju neurotransmitera u sinaptičkoj pukotini (inhibiraju enzim monoaminooksidazu) ili se vezuju za iste receptore kao i neurotransmiter pokazujući slične efekte.

Dok su mehanizmi delovanja psihodelosora i psihostimulansa dobro proučeni i poznati, neurohemijska osnova delovanja halucinogena još uvek nije sasvim razjašnjena. Najnovija istraživanja pokazuju da postoji korelacija strukture neurotransmitera serotonina i različitih halucinogenih jedinjenja kao što su LSD, psilocibin.

Najčešće korišćena sredstva zavisnosti

Početni motivi za uzimanje različitih sredstva zavisnosti su: radoznalost, nagovor vršnjaka, zabava, modni trend, samopotvrđivanje, dosada, depresija, hedonizam... Nastavak uzimanja je najčešće posledica vezanosti za društvo u kome se konzumira *droga* i pritisak vršnjaka (norma ponašanja u zamenu za prihvaćenost) ali i način na koji je doživljeno psihoaktivno delovanje *droge*. *Droga* sa kojom se mladi prvi put sreću je u 84% slučajeva kanabis, odnosno marihuana.

- **Sredstva zavisnosti mešovitog delovanja:** kanabis (marihuana i hašiš)

Konoplja (lat. *Cannabis*) je jednogodišnja biljka iz roda skrivenosemenica koja uključuje više vrsta. Obično se pod nazivom industrijska konoplja podrazumeva konoplja koja se koristi za dobijanje tkanina dok se pod indijskom konopljom (*Cannabis sativa*) podrazumevaju ženske biljke koje se uživaju zbog opojnog dejstva. Svaka konoplja sadrži psihoaktivno jedinjenje delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), u proseku oko 3%. Pored THC, u konopljinom smoli je nadjeno preko 40 fiziološki aktivnih jedinjenja srodnih THC koji se zajednički nazivaju **kanabinoidi**. Najveći deo THC se nalazi u cvetnim vrhovima ženske biljke (20-30% THC), dok muška biljka uglavnom nije aktivna. THC ispoljava svoje delovanje vezivanjem za kanabinoidne receptore (CB1 i CB2). Identifikacija kanabinoidnih receptora omogućila je otkrivanje endogenih jedinjenja koji su prirodni ligandi za ove receptore (endogeni kanabinoidi npr. anandamid) a koji učestvuju u regulisanju odgovora na inflamaciju, štite neurone od prevelike aktivnosti i „brišu“ neprijatne uspomene. Ova otkrića stvaraju mogućnost razvoja i sinteze novih lekova koji bi se koristili u terapiji multiple skleroze, lečenju psihoza, gojaznosti, zavisnosti od alkohola itd.

Konoplja je poznata pod nazivom kanabis (latinski), marihuana (meksički), gandža (indijski), trava, itd.

Preparati kanabisa:

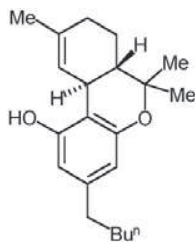
Marihuana -sastoji se od sušenih i smrvljenih listova i cvetnih glavica biljke konoplje. Postoji preko 200 naziva za marihuanu, kod nas se najčešće koristi termin „trava“. Marihuana se najčešće puši u vidu cigarete a korisnici je nazivaju „džoint“ ili

“stik”. Dim marihuane ima miris koji podseća na miris zapaljene trave ili zapaljenog kanapa. Faza euforičnog uzbuđenja javlja se oko 100 minuta nakon uzimanja, manifestuje se pojavom osećanja radosti, fantastičnih slika, iluzija. Marihuana je 10 puta slabija od hašiša i pogrešno se svrstava u lake droge, jer ona je prva stepenica za nastanak “smrtonosne” zavisnosti.

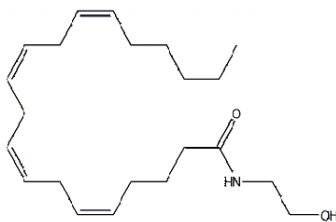
Hašiš – Koncentrovani oblik marihuane koji se dobija skupljanjem smole oko zrelog semena. Hašiš se u čvrstom stanju nalazi u obliku paklića, loptica, kolačića...Konzumira se kao i marihuana: puši se u džointu, pomešan sa duvanom, ili se udišu isparenja.

Ulje hašiša – Dobija se ekstrakcijom kanabisa nekim rastvaračem; boja i miris dobijenog ekstrakta zavisi od vrste korišćenog rastvarača. Sadrži oko 15 % THC, kap ili dve ovog ulja na cigareti izaziva efekat koji se može uporediti sa jednim «džointom».

Delovanje preparata kanabisa je depresivno i halucinogeno. Zbog toga što dovode do psihičke ali ne i fizičke zavisnosti preparati kanabisa se smatraju lakom drogom a oni koji je konzumiraju ne smatraju sebe narkomanima i zavisnicima.



THC



Anandamid

➤ **Psihodepresori:** morfin, heroin, metadon

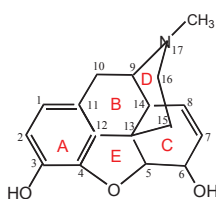
Opijum je osušeni sok nedozrelih čaura maka-*Papaver Somniferum*. Aktivni sastojci opijuma su morfin, kodein, tebain. Opioidi su jedinjenja koja izazivaju farmakološke efekte slične uzimanju morfina. Za opioide kažemo da su agonisti opioidnih receptora tj. svoje delovanje ispoljavaju vezujući se za:

- μ (mi) receptore (odgovorni za pojavu fizičke zavisnosti, analgezije, euforije i respiratorne depresije);
- γ (kapa)-nastaje analgezija, mioza, sedacija;
- δ (delta)-nastaje analgezija i oslobađanje hormona rasta;
- σ (sigma) receptore-dolazi do disforije, halucinacije, respiratorne i vazomotorne depresije i midrijaze.

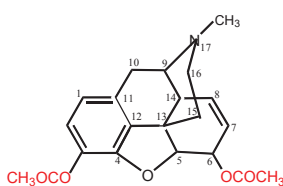
Svi opijati se mogu konzumirati ušmrkavanjem, pušenjem, oralno i parenteralno.

Zbog male bioraspoloživosti nakon oralnog davanja, opijati se najšće unose intravenski čime se postiže najbrže delovanje na CNS. Morfin je jak analgetik ali zbog neželjenih efekata (psihička i fizička zavisnost, tolerancija, respiratorna depresija) danas se koristi samo u palijativnoj terapiji (za ublažavanje bola kod osoba koje su u terminalnoj fazi bolesti).

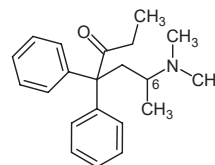
Heroin (diacetilmorfin) je prvi polusintetski derivat morfina, 3-4 puta jačeg delovanja. Heroin se u žargonu naziva i dop, hors, žuto, žutica, pajdo. Lipofilniji je od morfina i brže prolazi kroz hemoencefalnu barijeru. Sintetisan je krajem XIX veka i smatran dobrom alternativom za morfin tj. sigurnim lekom protiv bolova i raznih respiratornih bolesti, koji ne izaziva zavisnost. Posle otkrića neželjenih efekata, tolerancije i zavisnosti, heroin je brzo povučen sa tržišta i zabranjen nakon čega započinje ilegalna trgovina ovim opijatom.



Morfin



Heroin



Metadon

Čisti heroin je bele boje, gorkog ukusa, rastvorljiv u vodi. Ulični heroin (hors, žuto) najčešće je smeđe boje, sadrži samo oko 7-10% diacetilmorfina, dok ostatak čine druge supstance: šećer, skrob, kakao, brašno, zemlja, mleko u prahu, dečji puder. Ovakav heroin nije rastvorljiv u vodi, pa se zato za rastvaranje koristi kiselina – njačešće limunska. Čistoća heroina jako varira, što je često uzrok smrti od predoziranja. Heroin se konzumira ušmrkavanjem, pušenjem (zagevanje heroina na staniolu i udisanje njegovih para) ili injekciono (iv, sc). Pušenjem heroin stiže do CNS za svega 7 sekundi, a najjači efekat oseća se nakon 10-tak minuta. Kod intravenoznog uzimanja najjači efekat se postiže za 10-20 sekundi. Heroin je depresor CNS, usporava rad srca, disanje, smanjuje krvni pritisak, dovodi do vazodilatacije, smanjuje motilitet intestinuma i dovodi do opstipacije. Osim predoziranja heroinom, postoji veliki rizik kod istovremenog uzimanja heroina i alkohola ili tableta za smirenje. Heroin izaziva jaku psihičku i fizičku zavisnost.

Metadon je sintetski narkotični analgetik iz grupe difenilpropilamina. Iako strukturno različit od morfina, analgetičko delovanje ispoljava na isti način-vezivanjem za opioidne receptore. Zbog jake zavisnosti koju izaziva ne koristi se kao analgetik. Metadon se danas najviše koristi u tzv. „metadonskoj terapiji”-za lečenje zavisnosti od drugih opijata. Smatra se da je prestankom uzimanja metadona apstinencijalni sindrom manje izražen nego kod prestanka uzimanja npr. heroina. U „metadonskoj terapiji” dnevne doze metadona su individualne i postepeno se smanjuju. Ovakav pristup lečenju zavisnosti ima više protivnika od pristalica.

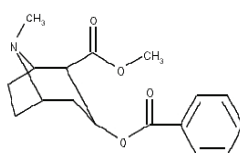
➤ **Psihostimulansi:** kokain, amfetamin, ekstazi

Kokain, žargonski se još naziva: koka, koks, koki, belo, kraljevska droga, lobe, snešk, itd. Kokain je četvrta najčešće upotrebljavana ilegalna droga posle kanabisa, ekstazija i amfetamina. Dobija se ekstrakcijom iz lišća biljke koka (Erythroxylon coca) koja raste u Južnoj Americi, Indoneziji i nekim delovima Afrike. Kokain je snažan stimulans CNS koji povećava budnost, koncentraciju, fizičke sposobnosti i izaziva razne vrste halucinacija pri

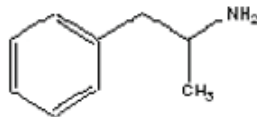
kojima se doživljava osećaj sreće i uzbuđenja. Mehanizam delovanja kokaina je blokiranje proteina koji se nalazi u presinaptičkim neuronima dopaminergičkog sistema čime se sprečava ponovno preuzimanje *dopamina*. Na ovaj način se povećava koncentracija dopamina u sinaptičkoj pukotini i nastaje prekomerno stvaranje impulsa. Ulični kokain dolazi u obliku kokain hidrohlorida koji je, za razliku od kokaina rastvorljiv u vodi (koristi se u medicini u obliku kapi za oči kod neuralgije trigeminusa, kao lokalni anestetik). Ulični kokain se prodaje u paketićima od 1 g koji često, pored kokaina (30-60%), sadrže skrob, puder, šećer, prokain ili stimulanse kao što su amfetamini. Hidrolizom kokain hlorida u prisustvu natrijum-bikarbonata (soda bikarbona) nastaje **krek**, slobodna baza kokaina, koji liči na žuckaste mrvice soli. Krek je dobio ime zbog karakterističnog pucketajućeg zvuka. Osnovni načini unošenja kokaina u organizam su: ušmrkavanje, injektovanje (prah kokain hidrohlorida) i pušenje (krek). Kod ušmrkavanja potrebno je oko tri minuta da sluzokoža nosa apsorbuje kokain koji preko kapilara ulazi u krvotok i onda u mozak. Delovanje kokaina relativno je kratko, traje oko 20-40 minuta. Kokain izaziva vrlo snažnu psihičku zavisnost (najsanažajniju!), a krek razvija i elemente fizičke zavisnosti. Različiti načini uzimanja kokaina mogu izazvati različite nuspojave. Smrt koja nastaje konzumacijom kokaina najčešće je posledica zastoja srca ili napada koje prati prestanak disanja.

Kokainetilen-nastaje u organizmu istovremenim uzimanjem kokaina i alkohola, toksičniji od samog kokaina i povećava rizik od iznenadne smrti.

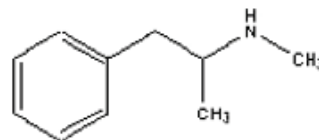
Speedball-smeša kokaina i heroina. Heroin prikriva neprijatno osećanje prestanka delovanja kokaina, stvara se lažan osećaj sigurnosti posle čega zavisnik uzima još kokaina ili heroina čime se povećava mogućnost predoziranja.



Kokain



Amfetamin

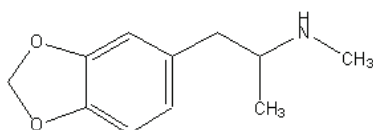


Metamfetamin - Speed

Amfetamini su sintetski stimulansi CNS koje čini grupa hemijski srodnih jedinjenja. Strukturno su slični kateholaminima (adrenalinu i noradrenalinu), ali su lipofilniji (zbog odsustva kateholne strukture) i lakše prolaze hemoencefalnu barijeru. Ulični izraz **speed** odnosi se na razne derivate amfetamina. Na ilegalnom tržištu najčešće se pojavljuje **amfetamin** (u obliku sulfata) i **metamfetamin** (hlorid). Amfetamin povećava koncentraciju dopamina različitim mehanizmima: interaguje sa vezikulama i povećava oslobađanje dopamina; reaguje sa monoaminooksidazom u dopamnergičnim neuronima; vezuje se za presinaptičke receptore i sprečava ponovno preuzimanje dopamina. Velike doze amfetamina imaju slično delovanje i na noradrenergičke neurone. Amfetamin se najčešće sintetiše u ilegalnim laboratorijama, i prodaje u obliku praha čija boja i sadržaj variraju (ulični amfetamin može da sadrži i do 90% kofeina, vitamina C, glukozu, mleko u prahu). Može se konzumirati gutanjem, inhaliranjem, inektovanjem i pušenjem. Velike doze amfetamina i/ili dugotrajno korišćenje može dovesti do amfetaminske psihoze koja se manifestuje kao pojava halucinacija

i paranoje, a osoba se ponaša neobično i ponekad nasilno. Simptomi amfetaminske psihoze nestaju nakon prestanka uzimanja droge.

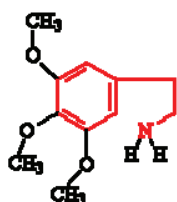
Ekstazi, MDMA (3,4-metilendioksi-metamfetamin) je sintetski derivat amfetamina, veoma prisutna droga među tinejdžerima i studentima. MDMA je sintetisao Merck 1914 god. sa ciljem da dobije lek sa anoreksičnim delovanjem. Sredinom prošlog veka intenzivno je ispitivana mogućnost korišćenja ovog jedinjenja u psihoterapiji. Iako postoji najmanje 6 različitih načina sinteze, danas ne postoji legalan proizvođač ekstazija. To je beli kristalni prah koji se najčešće koristi u obliku kapsula ili tableta. Primarni mehanizam delovanja ekstazija je povećano oslobađanje i inhibicija preuzimanja serotonina. Ekstazi ne stvara fizičku ali može prouzrokovati psihičku zavisnost.



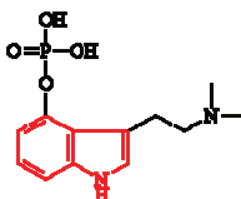
MDMA

➤ Halucinogeni

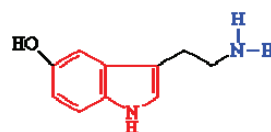
Halucinogeni su jedinjenja koja menjaju percepciju okruženja tj. način na koji osobe vide, osećaju i doživljavaju ljude i događaje oko sebe. Halucinacije se u nekim slučajevima mogu ponavljati ceo život (*flash-back*). Uzimanje halucinogena datira od najstarijih vremena - ova jedinjenja su često bila sastavni deo verskih rituala nekih naroda. Najznačajnija halucinogena jedinjenja su prirodna: meskalin, - psilocibin, salvinorin i sintetska: LSD, 2,5-dimetoksi-4-metilamfetamin-DOM, dietiltriptamin-DET, dimetiltriptamin DMT.



Meskalin



Psilocibin



Serotonin

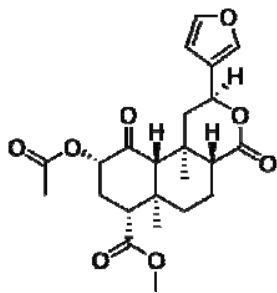
Meskalin (3,4,5-trimetoksifeniletilamin) je halucinogeni alkaloid (derivat feniletilamina) koji se nalazi u kaktusu peyotlu (u osušenom kaktusu ga ima od 4 do 7%). Izolovan je 1896.g, danas se dobija sintetski. Psilocibin je aktivno jedinjenje «magičnih gljiva» (*Psilocybe mexicana*, *Stropharia cubensis*). I meskalin i psilocibin su psihoaktivna jedinjenja, čiji mehanizam delovanja se vezuje za strukturnu sličnost sa neurotransmiterima (serotoninu i noradrenalinu) zbog čega se i vezuju za iste receptore. Ova jedinjenja u svojoj strukturi sadrže indol, osnovna razlika je u prisutnim metil grupama koje povećavaju

lipofilnost jedinjenja i prolaz kroz biološke membrane. Psilocibin u organizmu hidrolizuje do psilocina koji, takođe pokazuje psihoaktivno dejstvo.

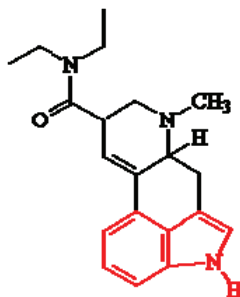
Salvinorin A

Salvia divinorum je jedna od 500 vrsta žalfija koja raste u Meksiku. Pojačano interesovanje za ovu biljku nastaje razvojem interneta i savremenih komunikacija koje su omogućile proizvođačima veću prodaju žalfije, osušenog lišća i ekstrakta. Pošto *S. divinorum* nije zabranjena, kao ni njene aktivne komponente, neke botaničke i promotivne kompanije reklamiraju ovu biljku kao legalnu alternativu drugim halucinogenim biljkama (npr. meskalinu). Biljka se konzumira pušenjem, mehanizam delovanja nije u potpunosti razjašnjen. *In vitro* ispitivanja pokazuju da verovatno deluje na kapa opijatne receptore.

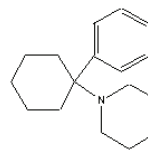
Najznačajnije aktivno jedinjenje izolovano iz *Salvia divinorum* je salvinorin A. Smatra se da je salvinorin A najjače prirodno psihoaktivno jedinjenje (deluje u dozi od 0,2 do 1 mg kada se unosi pušenjem). Dovodi do halucinacija sa disocijativnim efektom, strukturno se razlikuje od drugih halucinogenih jedinjenja (psilocibin, meskalin, LSD)- nije alkaloid i ne sadrži N atom.



Salvinorin A



LSD



Fenciklidin

LSD (dietilamid lizerginske kiseline) je najjači sintetski halucinogen. Poznat je još od 1938. godine a i danas je jedna od najmoćnijih droga koja menja raspoloženje i svest. LSD nije prirodno jedinjenje, ali je strukturno sličan amidima lizerginske kiseline, tzv. ergot-alkaloidima koji su prisutni u raženoj glavici (*Claviceps purpurea*), gljivici koja živi kao parazit na raži. Nalazi se u obliku tečnosti, najčešće natopljen na kartončice koji se sisaju (komadi papira dekorisani raznim slikama i popularnim motivima, natopljeni u rastvor LSD i osušeni), ili u obliku malih tableta, želatinske mase raznih oblika (kockaste, okrugle, piramidalne), tečnosti ili praha...LSD se obično uzima oralno (tablete, rastvor, prah) jer se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. U obliku tečnosti se može apsorbovati preko sluzokože (ukapavanjem u oko, na jezik ili na kockici šećera).

Fenciklidin (andjeoski prah) je hemijski fenilcikloheksilpiperidin, poznat i pod skraćenim imenom PCP. PCP je beli kristalni prah, koji se na tržištu pojavio početkom šezdesetih godina 20. veka (američka firma Parke-Davis & Co. stavila je u promet PCP kao sredstvo protiv bolova i kao lokalni anestetik kod manjih operacija). Međutim, pokazalo se da već u dozi od 10 mg, pored analgetskog i anestetičnog delovanja, PCP izaziva i halucinacije. Upotreba PCP se, nakon pojavljivanja, počela naglo širiti. Glavni razlog je

njegova niska cena; sinteza PCP (za razliku od LSD) je jednostavnija je i jeftinija. Drugi razlog popularnosti je zbog toga što deluje vrlo brzo i intenzivno.

➤ **Klupske droge**

Klupske droge su droge koje se najčešće konzumiraju u klubovima, diskotekama, žurkama i sličnim mestima na kojima se sluša *rave* muzika. Mnogi posetioci ovih mesta nisu korisnici sredstava zavisnosti ali oni koji jesu najčešće su privučeni niskom cenom. Droge koje se koriste na takvim mestima su različite: mogu biti psihostimulansi, psihodepresori ili halucinogena jedinjenja, prisutni na tržištu dugo vremena (marihuana i kokain) ali i tzv. *novije droge*: metamfetamin, ekstazi, gamahidroksibutirat, ketamin.

GHB (gamahidroksibutirat) – *tečni ekstazi* je providna tečnost bez ukusa, pripada grupi depresora CNS. GHB ima disocijativno delovanje, tj. osoba pod uticajem GHB gubi kontakt sa svešću (bez padanja u nesvest), gubi voljnu kontrolu, vrlo je sugestibilna i pati od amnezije. Upotreba GHB-a je povezana sa trovanjem, predoziranjem, silovanjem (*date rape drug*) i smrću. Predoziranje GHB-om su česta i slična predoziranju ostalim klupskim drogama (dolazi do gubitka svesti, kome i smrti).

Ketamin- K, Special K je veterinarski anestetik (koristi se i u medicini) koji pokazuje halucinogeno delovanje. Konzumira se ušmrkavanjem kao kokain, a ako je u tečnom stanju dodaje se marihuani i duvanu. Velike doze ketamina izazivaju halucinacije i dovode do depresije, amnezije, slabljenja motorike, delirijuma i prestanka disanja sa fatalnim posledicama.

ZAKLJUČAK

Na teritoriji Srbije postoji oko 30 vrsta ilegalnih sredstava zavisnosti. Uzimajući u obzir da svaka vrsta ima i podvrste, reč je o više stotina ilegalnih supstanci sa kojima se sreću mladi. Zbog dostupnosti sredstava zavisnosti i njihove male cene (marihuana se može kupiti za 400 dinara, heroin za 900 dinara, trodon za 70 dinara, speed za 1.200 dinara) sve je veći broj zavisnika (zvanično 30 000, nezvanično 100 000) a narkomanija postaje najopasnija bolest savremenog sveta.

Lečenje zavisnika nije samo njihov već predstavlja problem cele porodice, društva i civilizacije. Lečeni narkomani se često, uprkos „paklu” kroz koji su prošli, vraćaju starim navikama pre svega zbog činjenice da je možda uklonjena fizička zavisnost, ali je ostalo sećanje na psihičke efekte. Razlog ovog zavisničkog recidiva je činjenica da nije uklonjen razlog zbog koga se prvi put uzima sredstvo zavisnosti-društvena situacija, siromaštvo, osećaj besmisla, rezignacije i razočaranja.

Šta treba učiniti da bi se narkomanija sprečila? Mnogo toga: poboljšati opšti standard društva i socijalnu sigurnost stvaranjem realnih društvenih perspektiva (posao, rešavanje stambenog problema i dr.), uočiti predisponirane, psihički labilne adolescente i posebno brinuti o njima, učiniti dostupnim različite vidove formalne i neformalne pomoći, obezbediti alternativne vidove angažovanja mladih (sport, konstruktivno korišćenje slobodnog vremena) i naravno, imati na umu da zavisnici nisu isključivo prestupnici nego pre svega ozbiljno bolesni pacijenti.

LITERATURA

1. http://www.mirijevo.co.yu/narkomanija/Vrste_narkotika/Marihuana/body_marihuana.html
2. <http://www.zcbor.org.yu/narkomanija5.html>
3. <http://www.sparknotes.com/health/addiction/section4.rhtml>
4. <http://www.users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/D/Drugs.html>
5. www.medicinenet.com/drug_abuse/article.htm
6. www.en.wikipedia.org/wiki/Drug_addiction
7. www.en.wikipedia.org/wiki/Hallucinogen
8. www.britannica.com/EBchecked/topic/252931/hallucinogen

NATURAL SUBSTANCES THAT MAY CAUSE ADDICTION

Zorica Vujić

Institute for Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450,
11000 Belgrade, Republic of Serbia

SUMMARY

The term addiction is used in many contexts. It is not limited to substance abuse and can be applied to any activity characterized by compulsion, loss of control and continuation of the substance despite harm. Some researchers speak of two types of addictions: substance addictions (for example, alcoholism, drug abuse, and smoking); and process addictions (for example, gambling, spending, shopping, eating, and sexual activity). There is a growing recognition that many addicts, such as poly-drug abusers, are addicted to more than one substance or process. It has been shown that individuals turn to substance abuse that elicit a mood or level of arousal consistent with their mode of dealing with stress. Those who deal with stress by confrontation choose drug stimulants. Those who withdrawal from stress choose opiate drugs. Others who deal with stress through activities related to imagery or fantasy turn to hallucinogens. These relationships between behaviour and drug preference are thought to be biochemically driven. The biological mechanism of addiction is defined by Milkman. Milkman (1983) defines addiction as "self-induced changes in neurotransmission that result in social problem behaviours". This definition encompasses the psychological, biochemical and social aspects of addictive processes. Neurotransmission is the basis for biochemical activity. Small molecules known as neurotransmitters are released into the synaptic junction from the pre-synaptic terminal. After they are released, the neurotransmitters can be degraded by enzymes or be integrated into the post-synaptic membrane and activate adenylate cyclase. This enzyme converts adenosine triphosphate (ATP) into cyclic adenosine-monophosphate (cAMP). cAMP has the effect of increasing membrane sensitivity and subsequent neurotransmission. According to their ability to change the rate of neurotransmission all substances are classified to: stimulant (drugs that increase behavioural activity: amphetamines, methamphetamine, cocaine, nicotine); depressant (alcohol, heroin, morphine, cannabis, barbiturates) and hallucinogen (group of psychoactive chemical compounds which can produce visual or auditory hallucinations). Once a change in neurotransmission is brought about the brain attempts to re-establish the rate of neurotransmission that was present before the activity or substance intake. Once the rate is re-established, the individual becomes tolerant to the original level of the substance. There are two kinds of tolerance: metabolic and cellular. Metabolic tolerance reflects an individual's increased ability to metabolize the drug and cellular tolerance represents decreased sensitivity to a given drug concentration. It is an example of biochemical regulation at the cellular level to maintain homeostasis. Physical dependence is both a physiologic and a biochemical adaptation to an addicting drug that allows the addicted individual to appear seemingly normal while under a drug concentration that produces the desired effect. By definition, physical dependence is accompanied by some degree of tolerance. The "withdrawal syndrome" is often characterized biologically by effects that are opposite to the acute pharmacological actions of the drug itself. Removal of the drug will unmask an underlying pathophysiology that is noted by odd behaviour. Re-establishing an effective drug concentration relieves these abnormalities.

Key words: addiction, neurotransmission, tolerance, physical dependence, withdrawal syndrome